

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

Bibliographic Information

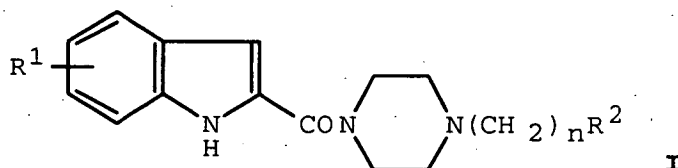
Preparation of (indolylcarbonyl)piperazines as platelet aggregation inhibitors. Komoto, Teruo; Takahashi, Yoshinori; Sato, Susumu; Katori, Tatsuhiko. (S. S. Pharmaceutical Co., Ltd., Japan). Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1989), 5 pp. CODEN: JKXXAF JP 01132579 A2 19890525 Heisei. Patent written in Japanese. Application: JP 87-292277 19871119. CAN 111:174134 AN 1989:574134 CAPLUS (Copyright 2001 ACS)

Patent Family Information

<u>Patent No.</u>	<u>Kind</u>	<u>Date</u>	<u>Application No.</u>	<u>Date</u>
JP 01132579	A2	19890525	JP 1987-292277	19871119

Abstract

The title compds. (I; R¹ = H, halo, lower alkyl, lower alkoxy; R² = imidazol-1-yl, 3-pyridyl; n = 1-5) are prepd. Condensation of 5-chloroindole-2-carboxylic acid with 1-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]piperazine in THF in presence of 1,1'-carbonyldiimidazole at room temp. overnight gave 76% I (R¹ = 5-Cl, R² = imidazol-1-yl, n = 3) (II). II inhibited arachidonic acid-induced platelet aggregation with an IC₅₀ of 3.8 × 10⁻⁶ M.



⑫ 公開特許公報(A)

平1-132579

⑤Int. Cl.⁴ 識別記号 庁内整理番号 ⑬公開 平成1年(1989)5月25日
 C 07 D 401/12 2 0 9 6761-4C
 403/12 2 0 9 6761-4C
 // A 61 K 31/495 A C B 審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑭発明の名称 インドール誘導体

⑯特 願 昭62-292277

⑰出 願 昭62(1987)11月19日

⑱発明者 甲 本 照 夫 千葉県千葉市山王町1-22
 ⑱発明者 高 橋 美 紀 千葉県成田市橋賀台2-21-1-3-404
 ⑱発明者 佐 藤 進 千葉県印旛郡酒々井町東酒々井6-6-9-503
 ⑱発明者 香 取 達 彦 茨城県北相馬郡利根町布川3081-11
 ⑲出 願 人 エスエス製薬株式会社 東京都中央区日本橋浜町2丁目12番4号
 ⑳代 理 人 弁理士 有賀 三幸 外2名

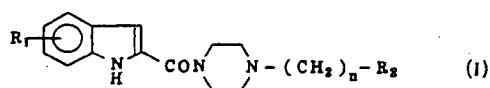
明 細 書

1 発明の名称

インドール誘導体

2 特許請求の範囲

1. 次の一般式(I)



(式中、 R_1 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシル基を示し、 R_2 は1-イミダゾリル基または3-ピリジル基を示し、 n は1~5の整数を示す)で表わされるインドール誘導体またはその酸付加塩。

3 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は新規なインドール誘導体に関し、

更に詳細には、医薬として有用なインドール誘導体に関する。

〔従来の技術及びその問題点〕

従来、インドール誘導体には血小板凝集抑制作用を有するものがあることが知られており、この例としては1-(5-カルボキシペンチル)-3-メチル-2-(3-ピリジル)インドール、1-(5-カルボキシペンチル)-5-クロロ-3-メチル-2-(3-ピリジル)インドール〔R.D.Robinson, L. Liou, J. Tian, Y. Sakano and E. Ku; Fed. Proc., 43, 1038(1984)〕等が挙げられる。

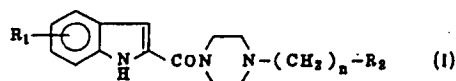
しかしながら、これらの化合物の血小板凝集抑制作用は必ずしも充分ではなく、更に促

れた作用を有する化合物の提供が求められていた。

(問題点を解決するための手段)

本発明者らは、ピペラジン環を有するインドール誘体を種々合成し、それらの薬理作用を検討したところ、後述の一般式(I)で表わされる新規化合物が極めて強い血小板凝集抑制作用を有することを見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、次の一般式(I)



(式中、 R_1 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシル基を示し、 R_2 は1-イミダゾリル基または3-ピリジル

を1~1.1モル使用し、1~1.2モルのN,N'-カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤の存在下、溶媒中、室温にてあるいは必要ならば加温して1~24時間反応させることにより実施される。溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等が好ましい。なお、縮合剤としてジシクロヘキシルカルボジイミドを用いた場合、反応を促進させる目的で4-ジメチルアミノピリジン等の触媒を加えても良い。反応終了後、常法に従って後処理を行ない、常法により再結晶、クロマトグラフィー等の手段で精製することにより純粋な目的物(I)を得ることができる。

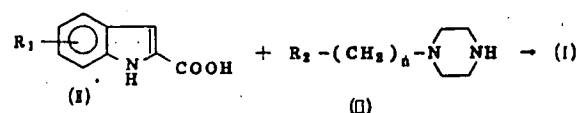
基を示し、 n は1~5の整数を示す)

で表わされるインドール誘体またはその付加塩を提供するものである。

本発明化合物(I)は、例えば次に示す方法のいずれかにより製造される。

方法1:

次の反応式に従つて、インドール-2-カルボン酸誘体(II)とピペラジン誘体(III)とを反応させて本発明化合物(I)を得る。

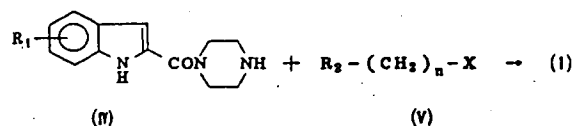


(式中、 R_1 、 R_2 及び n は前記と同じ意味を有する)

本反応は化合物(II)1モルに対し、化合物(III)

方法2:

次の反応式に従つて、1-置換ピペラジン(IV)にイミダゾール誘体またはピリジン誘体(V)を反応させて本発明化合物(I)を得る。



(式中、 R_1 、 R_2 及び n は前記と同じ意味を有し、 X はハロゲン原子、トシルオキシ基、メシルオキシ基等の脱離基を示す)

本反応は化合物(IV)1モルに対し、化合物(V)を1モル使用し、塩基の存在下、溶媒中、室温ないし120℃で1~24時間反応させることにより実施される。溶媒としては、例えばジメチルホルムアミド、水-ジオキサン

(1:1)混合溶媒等が好ましい。塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ピリジン、トリエテルアミン等が使用できる。反応終了後溶媒を留去し、常法により再結晶、クロマトグラフィー等の手段で精製することにより純粋な目的物(I)を得ることができる。

かくして得られた本発明のインドール誘導体(I)は、更に必要に応じて、常法により塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩などの無機酸塩、またはマレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩などの有機酸塩とすることができる。

〔作用〕

叙上の如くして得られた本発明化合物(I)について、その血小板凝集抑制作用を試験した

この結果から明らかな如く、本発明のインドール誘導体(I)は、強い血小板凝集抑制作用を有する。

〔発明の効果〕

本発明のインドール誘導体(I)は、上述の如く強い血小板凝集抑制作用を有するので、血栓形成等に起因する循環器系諸疾患、例えば静脈血栓、心筋梗塞における冠状動脈閉鎖、肺塞栓、脳血栓、脳塞栓等の治療、予防等に有用である。

〔実施例〕

次に実施例を挙げて更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1

1-(5-クロロ-1H-インドール-2

結果は次の通りであつた。

雄性ウサギ(体重3kg)よりクエン酸加血液を採取し、遠心分離して調製した多血小板血漿(PRP)を用い、以下常法に従いアラキドン酸(100 μ M)凝集に対する抑制作用を検討した。被検化合物は後述の実施例で得られたものを用い、これを生理食塩水に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液にてpHを7付近に調整した後、凝集剤添加2分前にPRP中に加えた。

その結果を第1表に示す。

第1表

化合物番号	血小板凝集抑制濃度 (IC ₅₀ ; M)
1	3.8×10^{-6}
5	9.8×10^{-6}

-イルカルボニル)-4-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)ピペラジン(化合物1)の製造:

5-クロロインドール-2-カルボン酸978mgを無水テトラヒドロフラン25mlに溶解し、N,N'-カルボニルジイミダゾール811mgを加えて25時間室温にて撹拌した。次いで1-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)ピペラジン100gをこれに加え、更に一夜室温にて撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残査を塩化メチレンに転溶後1規定水酸化ナトリウム水溶液、次いで水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。塩化メチレンを減圧留去した後、シリカゲル70gを用いてカラムクロマトグ

ラフイーに付し、5%メタノール-95%クロロホルム溶出部より得た画分の溶媒を減圧留去し、次いでエーテル-酢酸エチル混合溶媒にて結晶化して化合物1の無色結晶1.42g(収率76%)を得た。

融点: 182~183°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3250, 1600

NMR $\delta_{\text{ppm}}(\text{CDCl}_3)$: 1.95(m, 2H), 2.40

(m, 6H), 3.90(m, 6H), 6.75

(s, 1H), 6.90(s, 1H), 7.08

(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.15

~7.70(m, 3H), 11.0(br, 1H)

上記結晶を少量のクロロホルムに溶解しエーテルを加え、氷冷下撹拌しながらエタノール塩酸を滴下して析出した無色結晶をろ取し、

塩化メチレンを減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、5%メタノール-95%クロロホルム溶出部より得た画分の溶媒を減圧留去し、次いでエーテルで結晶化して化合物2の無色結晶9.58g(収率75%)を得た。

融点: 122~123°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3280, 1600

NMR $\delta_{\text{ppm}}(\text{CDCl}_3)$: 1.85(m, 2H), 2.50

(m, 8H), 3.90(m, 4H), 6.65(s, 1H),

7.00~7.80(m, 5H), 8.50(m, 2H),

11.30(br, 1H)

実施例1と同様の方法で化合物2の塩酸塩を無色結晶として得た。

融点: 245~250°C

化合物1の塩酸塩を得た。

融点: 260~265°C

実施例2

1-(5-クロロ-1H-インドール-2-イルカルボニル)-4-(3-(3-ピリジル)プロピル)ピペラジン(化合物2)の製造:






1-(5-クロロ-1H-インドール-2-イルカルボニル)ピペラジン880g及び1-クロロ-3-(3-ピリジル)プロパン519gをジメチルホルムアミド1.5lに溶解し、炭酸ナトリウム354gを加えて80°Cで8時間撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣に水を加えて塩化メチレンで抽出し、無水炭酸ナトリウムにて乾燥した。

実施例3~8

実施例1または2と同様の方法で第2表に示す化合物3~8を得た。

以下余白

第 2 表

化合物番号	(I) 式中			NMR δ ppm (CDCl ₃)	IR ν_{max} cm ⁻¹	性 状 (mp: °C)
	R ₁	R ₂	n			
3	H		1	240(t, 4H), 342(s, 2H), 390(t, 4H), 670(d, 1H), 690~790(m, 6H), 855(m, 2H), 1090(br, 1H)	3290 1620	無色結晶 (144~145)
4	"		2	245(t, 4H), 263(t, 2H), 388(t, 4H), 395(t, 2H), 670(d, 1H), 692(s, 1H), 705(s, 1H), 755(s, 1H), 700~775(m, 4H), 1060(br, 1H)	3320 1600	無色結晶 (183~184)
5	"	"	3	200(m, 2H), 250(m, 6H), 400(m, 6H), 675(d, 1H), 695(s, 1H), 710(s, 1H), 750(s, 1H), 700~780 (m, 4H), 995(br, 1H)	3300 1585	無色結晶 (151~152)
6	"		3	190(m, 2H), 250(m, 8H), 400(t, 4H), 678(d, 1H), 690~790(m, 6H), 850(m, 2H), 1005(br, 1H)	3290 1605	無色結晶 (133~134)
7	5-Cl		1	252(t, 4H), 356(s, 2H), 394(t, 4H), 670(d, 1H), 710~750(m, 3H), 768(m, 2H), 860(m, 2H), 970 (br, 1H)	3270 1615 1590	無色結晶 (206~207)
8	"		2	250(m, 4H), 275(t, 2H), 390(m, 4H), 405(t, 2H), 660(d, 1H), 692(s, 1H), 701(s, 1H), 755(s, 1H), 710~770(m, 3H), 1008(br, 1H)	3300 1600	無色結晶 (170~171)